

Title	アントシアニン配糖体における精神疲労及び眼精疲労に及ぼす作用の臨床的検討
Author(s)	梶本, 修身
Citation	大阪外国語大学論集. 19 p.143-p.150
Issue Date	1998-09-30
oaire:version	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/79771
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

アントシアニン配糖体における精神疲労 及び眼精疲労に及ぼす作用の臨床的検討

梶 本 修 身

Clinical Evaluation of Oral Vaccinium Myrtillus Anthocyanosides (VMA) in Mental Fatigue and Asthenopia

O. Kajimoto, M. D., Ph. D. ¹⁾

Summary

A randomized, double-blind, cross-over trial was carried out in 20 out-patients with asthenopia to compare the efficiency of oral treatment with 62.25mg of Vaccinium myrtillus anthocyanoside or placebo daily in two divided for 8 weeks. 10 typical symptoms of asthenopia, for instant, eye strain, visual haziness, headache etc., were scored at 2 weeks intervals. Critical fusion frequency of flicker and visual analogue scale of general fatigue were also recorded before and after each treatment. During first 4 weeks, each symptom improved in both groups, but in the group treated with the Vaccinium myrtillus anthocyanoside to a faster and greater extent. During the maintenance periods, a further significant improvement was recorded in the patients treated with the Vaccinium myrtillus anthocyanoside in 6 of 10 symptoms, whereas in those on placebo the symptoms didn't improved any more. Although there is no significant difference on the effects between the Vaccinium myrtillus anthocyanoside and placebo in the other 4 symptoms, the percentage of improvement in the group treated with Vaccinium myrtillus anthocyanoside, was higher than that with placebo. The Vaccinium myrtillus anthocyanoside also improved the critical fusion of flicker and visual analogue scale of general fatigue more significantly than did placebo. Clinical tolerance was excellent with all treatments, with no complaints being recorded. So it's suggested that oral treatment with the Vaccinium myrtillus anthocyanoside should be basic therapy for the management of asthenopia.

Keyword: Vaccinium myrtillus anthocyanoside, asthenopia, flicker test

【目 的】

アントシアニン配糖体は、ブルーベリーなどの果実に含まれる天然赤色素成分で、これまで数多くの生理作用を持つことが明らかになっている。Lietti らは、ウサギを用いたアントシアニン静

¹⁾ Center for Health Care, Osaka University of Foreign Studies, Osaka

脈投与試験から毛細血管の透過性が抑制されること、さらに腹腔投与した試験からはアントシアニンによって皮膚毛細血管の抵抗性が増強したことを明らかにしている¹⁾。また、ラットを用いた実験では、Bottecchia らが血小板凝固障害活性を増強する効果を報告しており²⁾、さらに Cristoni らは胃潰瘍に対する治療効果を明らかにしている³⁾。

既に、ヒトに対する効果に関してもイタリア、フランス、スペイン、韓国、アメリカ、ニュージーランドにおいて医薬品として承認されており、夜間盲、毛細血管の脆弱、脳血管障害、胃潰瘍の治療に用いられている。Scharrer らは、糖尿病患者を対象とした研究からアントシアニンが糖尿病性網膜症の出血性病変に効果的であったことを報告している^{4) 5)}。

一方、我が国においては、動物実験を含めアントシアニンについて臨床及び生理学的なデータはほとんどないのが現状である。昭和大学医学部眼科学研究室が、健康成人に対し眼精疲労による調節力、動体視力およびフリッカー値においてアントシアニンに有意な改善効果を認めたことを報告している⁶⁾ が、精神疲労や眼精疲労を訴える患者を対象とした研究はこれまで報告されていない。

表1 対象患者プロフィール

氏名	年齢	性	職業	基礎疾患	種類	疲労自覚時間
N. N	28	F	VDI 作業	近視	調節性	夜・深夜
H. F	18	F	受験生	近視	調節性	夜・深夜
N. S	58	F	VDI 作業	糖尿病性白内障	症候性	夕・夜
M. S	73	F	無職	緑内障	症候性	一日中
W. H	27	M	VDI 作業	近視・乱視	症候性	夕
K. Y	8	F	小学生	なし	調節性	朝・昼
I. H	31	F	VDI 作業	近視・乱視	症候性	夕・夜
N. H	34	F	事務職	近視・乱視	症候性	一日中
O. H	29	M	会社員	近視・乱視	症候性	夕・夜
H. Y	29	F	会社員	近視・乱視	症候性	夜
O. K	29	M	医療従事者	近視・乱視	調節性	夕・夜・深夜
T. M	51	F	事務職	白内障	症候性	夜・深夜
M. S	16	M	高校生	近視・乱視	調節性	朝・昼・夜
K. M	10	F	小学生	なし	調節性	一日中
Y. T	68	M	夜間警備員	白内障	症候性	夜・深夜
N. T	34	M	VDI 作業	近視・乱視	症候性	昼・夜・夕
O. Y	28	F	VDI 作業	近視	症候性	夕
S. A	25	F	会社員	なし	症候性	夜
T. M	30	F	会社員	近視・乱視	症候性	夜
K. Y	26	F	会社員	なし	症候性	夜

そこで、本研究では、大

阪市立総合医療センター眼科及び大阪大学医学部精神神経科の協力を得て、日頃、精神疲労及び眼精疲労を自覚する20名の患者を対象として、プラセボを対照とした二重盲験クロスオーバー法による群間比較試験を実施した。眼精疲労度の評価においては問診による自覚症状の改善度だけでなくフリッカーテストなど生理学的な分析を同時に行うことにより、より客観的な分析を試みることにした。

さらに、眼精疲労は本来の局所的な「目の疲れ」よりむしろ「精神疲労」として自覚されるケースが多い。臨床の場においても、眼精疲労の強い患者が不眠や抑うつ気分などのうつ症状を訴えることは決して希ではない。そこで、精神疲労をビジュアルアナログスケールを用いて評価し、眼精疲労の尺度とされるフリッカーテスト値との相関を検討することにより、眼精疲労と精神疲労の関係を検討した。

【対 象】

対象は、大阪市立医療センター眼科を受診し眼精疲労を訴えた患者26名のうち、今回の臨床調査に規定の期間、参加し最終評価できた患者20名で、平均年齢 32.6 ± 17.3 歳、男性6名、女性14名である。対象患者のプロフィールを表1に示す。

基礎的眼疾患としては、乱視を伴う近視9名、乱視を伴わない近視3名、糖尿病性白内障1名、白内障2名、緑内障1名であった。職業別では、VDT作業従事者6名、会社員5名、学生4名、その他5名であった。また、眼精疲労の分類では、症候性眼精疲労が14名と最も多く、調節性眼精疲労は6名はあった。

【方 法】

表2 眼精疲労自覚症状評価項目

- 1) 目が疲れる
- 2) 目が痛む
- 3) 目がかすむ
- 4) 涙が出る
- 5) 目が赤くなる
- 6) 物がちらついて見える
- 7) 肩、腰がこる
- 8) いらいらする
- 9) 頭が重い
- 10) 頭が痛い

中村 他「眼精疲労評価方法に関する研究」

1) 眼精疲労自覚症状調査

眼精疲労の自覚症状の評価は、中村(九州労災病院)らが全国労災病院眼科プロジェクトチームから発表した「眼精疲労評価方法に関する研究」に従って評価した(表2)⁴)。

評価に際しては、医師間で評価に差が出ないようにあらかじめ問診マニュアルを作成し、さらに同一被験者の試験食品投与前と投与後は、同じ医師により評価することとした。

2) 眼精疲労の測定

フリッカー値、30cm視力、5m視力、及び屈折度を試験食品投与前と投与後に測定した。試験食品投与前と投与後のデータが揃っているものを有効データとして統計処理を行った。フリッカー値(critical fusion frequency of flicker)は、フリッカー測定器を用いその都度3回繰り返し測定し、その平均値を測定値として採用した。また、フリッカーテストは、原則として被験者内ではほぼ同じ時間帯に測定を行い、個人内での日内リズムの影響を排除するよう心掛けた。また、眼精疲労測定に影響が考えられるカフェインは、測定12時間前からその摂取を禁止した。

3) 精神疲労ビジュアルアナログスケール

投与前、投与中、投与後に、0(疲労感なし)から10(極度の疲労感)までを意味する10cmの線分を示し、その時点での疲労感の程度を線分上に線で記入させた。線分は、1cmずつ目盛りがつけられているが、0と10以外に特にアンカーポイントを設定せず自らの基準で自由に自分の疲労感を記入させる visual analogue scale 法を採用した。

4) 試験方法

試験は、プラセボとのダブルブラインド、クロスオーバー法を用いて実施した。プラセボは、試験品と全く外観と味覚が同じものを製作し、ビンの表記は記号化したものを用いて、被験者及び投与を行った医師にはどちらがプラセボであるかはわからないよう配慮した。

投与方法は、経口でアントシアニン及びプラセボとも28日間投与を行った。あらかじめ、被験者26名をA群、B群に13名ずつ無作為に分け、A群ではアントシアニンを28日間投与した後プラセボを28日間投与し、B群ではプラセボを28日間投与した後アントシアニンを28日間投与した。

アントシアニンは、ブルーベリーから抽出した高濃度アントシアニン含有軟カプセル（1粒中アントシアニン31.25mg含有）を用い、1日2回（アントシアニン量として1日62.5mg）の投与を実施した。

5) 統計処理方法

眼精疲労の自覚症状の評価は、中村ら（前述）の評価方法に従い5段階（最重症、重症、中等度、軽度、症状無し）で評価した。統計処理では、投与前と比較し、投与後の変化で2段階以上改善または全快している場合を著明改善、1段階改善しているものを改善、変化のない場合を不変、1段階悪化した場合を悪化、2段階以上悪化又は最重症になった場合を著明悪化とした。

【結 果】

1) 各自覚症状項目別改善度

表3 自覚症状別改善率

自覚症状	試験品	有症状 症例数	改善度数					改善率 (改善以上)	有意差
			著明改善	改善	不変	悪化	著明悪化		
目の疲労感	アントシアニン	20	6	8	5	1	0	70%	p < 0.01
	プラセボ	20	1	6	6	7	0	35%	
目の痛み	アントシアニン	5	3	0	2	0	0	60%	N. S.
	プラセボ	5	0	1	4	0	0	20%	
目のかすみ	アントシアニン	11	3	5	3	0	0	73%	p < 0.05
	プラセボ	11	1	1	8	1	0	18%	
涙が出る	アントシアニン	5	0	1	4	0	0	20%	N. S.
	プラセボ	5	0	0	5	0	0	0%	
目が赤くなる (充血)	アントシアニン	8	1	1	6	0	0	25%	N. S.
	プラセボ	8	2	2	3	1	0	50%	
ちらつき	アントシアニン	10	2	6	1	1	0	80%	p < 0.05
	プラセボ	10	1	1	5	3	0	20%	
二重に見える	アントシアニン	2	1	0	1	0	0	50%	N. S.
	プラセボ	2	1	0	1	0	0	50%	
肩こり筋肉痛	アントシアニン	17	7	5	4	1	0	71%	p < 0.01
	プラセボ	17	1	3	7	6	0	24%	
イライラ	アントシアニン	13	3	6	4	0	0	69%	p < 0.05
	プラセボ	13	0	2	11	0	0	15%	
頭重感	アントシアニン	13	4	5	4	0	0	69%	p < 0.05
	プラセボ	13	2	0	8	3	0	15%	
頭痛	アントシアニン	5	1	0	3	1	0	20%	N. S.
	プラセボ	5	1	1	3	0	0	40%	

カイ2乗検定

各自覚症状項目別の改善度を表3に示す。眼精疲労自覚症状10項目のうち、「目の疲労感」、「目のかすみ」、「物がちらついて見える」、「肩こり・腰のこり」、「イライラする」、「頭が重い」の6項目で、アントシアニン投与群がプラセボ投与群に比して有意に改善効果を認めた（カイ2乗検定； $p<0.05$ ）。中でも、「目の疲労感」、「肩こり・筋肉痛」の症状については、アントシアニン投与群において顕著な改善効果が示された（カイ2乗検定； $p<0.01$ ）。

2) 眼精疲労全般的改善度の解析

図1 眼精疲労全般的改善度最終評価

	著明改善	改善	不変	悪化	著明悪化
アントシアニン	4	10	6	0	0
前投与無し	4	5	1	0	0
プラセボ前投与	0	5	5	0	0
プラセボ	3	0	11	6	0
前投与無し	2	0	8	0	0
アントシアニン前投与	1	0	3	6	0

眼科主治医が評価した眼精疲労全般的改善度の結果を図1に示す。

プラセボ投与において改善以上を3名に認め、プラセボ効果が示された。逆にプラセボ投与による悪化は6例にみられたが、いずれも前投与にアントシアニンを投与したのちにプラセボに切り替えた症例であり、アントシアニン投与終了時と比較して悪化を示す結果となった。一方、アントシアニン投与群では、改善以上が20例中14例にみられ、悪化傾向を示した症例はみられなかった。中でも、前投与としたプラセボで効果がみられなかった8例において、アントシアニン投与に切り替えた結果5例（62.5%）に改善効果を認めた。

3) 30cm 視力、5メートル視力及び屈折度の結果

今回、測定を実施した全例において、プラセボ投与及びアントシアニン投与において視力及び屈折力に明らかな変化は見られなかった。今回、近視又乱視の被験者が9名見られたが、明らかな改善効果を示した症例は見られなかった。これより、視力及び屈折力には大きな影響はないものと考えられた。

4) フリッカーテスト結果

表4 フリッカーテスト成績の変化

	投与前	投与後	平均上昇率	有意差
アントシアニン	48.25 ±3.29	50.70 ±3.70	1.04±0.07	$p<0.05$
プラセボ	49.25 ±4.72	49.45 ±3.73	1.01±0.05	N. S.

paired T test

表4に、アントシアニン及びプラセボをを投与した際のフリッカー値の推移を示す。アント

シアニンの投与によって有意にフリッカー値が高くなっており、アントシアニンの投与が生理学的検査においても眼精疲労を改善していることが示された (paired T test: $p < 0.01$)。

また、プラセボ投与群では、フリッカー値の有意な改善は見られず、フリッカーテスト値の上昇率においてアントシアニン投与群と有意な差を認めた (Mann-Whitney U test; $p < 0.05$)。

5) Visual Analogue Scale の結果

表 5 Visual Analogue Scale の変化

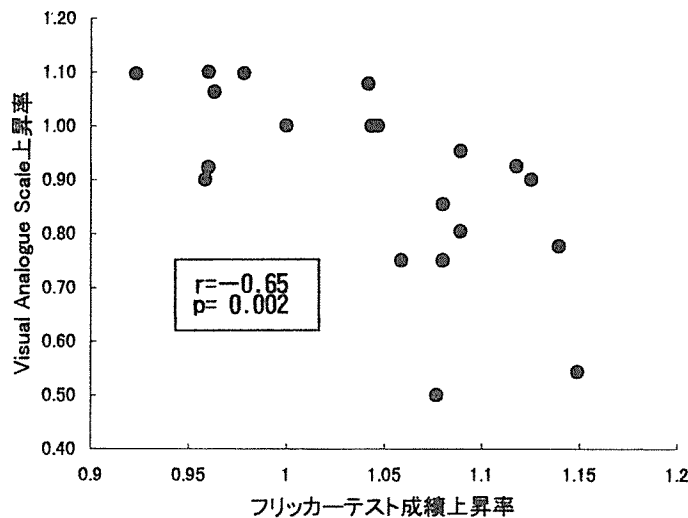
	投与前	投与後	平均上昇率	有意差
アントシアニン	5.37 ± 1.68	4.90 ± 1.95	0.90 ± 0.17	$p < 0.05$
プラセボ	5.05 ± 1.87	4.76 ± 1.64	0.98 ± 0.24	N. S.

paired T test

アントシアニン及びプラセボ投与による Visual Analogue Scale の値の変化と変化率を表 5 に示す。アントシアニン投与によって Visual Analogue Scale の値が有意に降下し、疲労感が軽快していることが示された (paired T test; $p < 0.05$)。一方、プラセボ投与においても Visual Analogue Scale の値の下降すなわち疲労感の軽快が認められたが有意な変化は認めなかった (paired T test; N. S.)。

6) フリッカーテストと Visual Analogue Scale の相関

図 2 フリッカーテスト成績とVASの関係



フリッカーテスト成績と Visual Analogue Scale (VAS) の関係を示す (図 2)。
横軸はアントシアニン投与後のフリッカーテスト成績の上昇率、縦軸はVASの上昇率を示している。両者には、極めて有意な負の相関を認めた (parametric 検定; $r = -0.65$, $p = 0.002$)。このことは、フリッカーテスト成績の改善、すなわち眼精疲労の回復がVASの疲労度を軽減させてい

ることを示していた。

客観的な眼精疲労の尺度とされるフリッカーテストと、自覚的な精神疲労をスケールした疲労度が強い相関を示したことは、眼の疲労が実際には精神疲労として自覚されていることを示唆していた。

【考 察】

眼精疲労を訴える眼科外来受診者に対し、アントシアニン配糖体とプラセボのダブルブラインド・クロスオーバー法を用いて眼精疲労度の改善効果を検討した。その結果、「目の疲れ」、「肩こり・腰のこり」といった眼精疲労に見られる自覚症状評価とフリッカーテストによる客観的疲労度測定において、アントシアニン投与がプラセボ投与に比して有意な改善効果を示した。

アントシアニン配糖体（VMA）は、網膜上に存在するロドプシンの再合成を促進することが知られている。ロドプシンは、光によって変化を起こす性質をもち、外界を画像として網膜上に取り込み視覚認知する上で重要な働きを担っている。しかし、過度の長時間にわたる光刺激、たとえばパソコンモニターやテレビの見過ぎなどが、このロドプシンの分解を促進し、結果としてロドプシンの不足を起こし、暗視順応など視覚機能の低下を引き起こす。今回、眼精疲労を訴える患者で、アントシアニンの投与によって自覚症状だけでなくフリッカーテストの値においても著明な改善効果が示されたことは、アントシアニンに含まれるアントシアニン配糖体が、ロドプシンの再合成を促進させ、結果として低下していた視機能を回復させる働きを有していることが示唆された。

今回、調査に使用したアントシアニン配糖体は、1日量として62.5mgの投与としたが、この服用量はヨーロッパにおいて医薬品として承認されている含有量とほぼ同等である。また、今回、コンプライアンスが悪く定期的に服用しなかった症例や1週間で効果が見られず患者の判断で中止した症例ではいずれも著明な改善効果は得られていないことより、アントシアニン配糖体として62.5mg程度を毎日3週間以上は、服用することが望ましいことを示唆していた。また、4週間投与を行った全例において副作用や悪化例が見られなかったことは、アントシアニンの高い安全性を示していた。また、患者の意志により4週間定期的な服用を行わなかった症例においても、副作用によって中止した症例はなく、安全性について高く評価できるものと考えられた。

慢性的な眼精疲労が、近視や乱視のリスクファクターであることは疑いのない事実である。この試験において、アントシアニンが眼精疲労の予防及びその加療において極めて有用であることが判明したことから、受験生やVDT作業者など慢性的に眼精疲労を起こしやすい者にとって近視あるいは乱視の予防に有用であり、また仮性近視の治療としても有効な手段となりうることが示唆された。

また、眼精疲労と精神疲労の関係において強い相関がみられたことは、日常、疲労感を自覚している要因として、目の疲労が強く関わっていることを示唆していた。目の疲労には、視覚情報

を獲得する眼球とその視覚処理を行う中枢神経の疲弊が主に関わっていると考えられるが、今回の実験より、視覚情報を獲得する眼球及び情報を処理する中枢の疲弊を回復させることによって、疲労感を自覚的にも改善させることが判明した。

日常、疲労感を自覚したとき、我々は眠気を感じ、それでも眠れない状況の際は無意識のうちに目を閉じて目を休ませるような仕草をすることがある。これは、目を休ませること、すなわち目の疲労を回復させることが疲労感を回復させる優れた手段であることを経験的にあるいは本能的に身体自身が覚えているためとも考えられる。人間は視覚、聴覚、嗅覚、触覚、味覚の5感を有しているが、実際には獲得している情報の95%以上は視覚からの情報に集中していると言われている。この事実は、我々が目から得る情報にどれだけ依存しているかを示しており、日常の行動を迅速かつ的確に行い快適な生活を実現するためには、情報の獲得手段として最も効率の良い目を酷使することもやむを得ないと無意識にうちに判断する傾向があるからかも知れない。

最近、脳波上の α 波を誘発する音楽など聴覚的な刺激やアロマセラピーなど嗅覚的な刺激によって疲労を回復させるリラクゼーション法が流行になっているが、この実験から、目を休ませるなど視覚情報に偏りがちの生活を是正すること自体が疲労感を回復させる有力な方法であることが示された。

特に目を酷使する傾向のある学生、研究者、VDT作業員などにおいては、日常生活で目を労り、時に目を閉じて音楽を聴くなど目を休ませ視覚以外の情報に意識を向けることが、目の疲労だけでなく全身の疲れを防ぐ方法として極めて大切であると考えられた。

謝辞

今回、本研究の調査にご協力下さった大阪市立総合医療センター眼科大谷寛成医師及び小笠賢一医師に深謝いたします。また、大阪大学医学部精神神経科の諸先生方、農水省食品総合研究所・機能成分研究室長津志田藤二郎先生、鹿児島大学名誉教授伊藤三郎先生及びミラノ大学Dr.Morazzoniには貴重なご意見を頂戴致しましたことを感謝いたします。

参考文献

- 1) A. Ietti, A. Cristoni, M. Picci: Studies on Vaccinium myrtillus anthocyanosides. *Arzcm- Forsch (Drug- Res)* Vol26 (5): 829-832, 1976
- 2) Bottecchia, D., Bettini, V., Martino, R.: *Fitoterapia* Vol LV 3 (1): 3-8, 1987
- 3) Cristoni, A., Magisteretti, M. J.: Articular and healing activity of Vaccinium myrtillus anthocyanosides. *Framaco Edizione Pratica Anno* Vol 6: 11, 1987
- 4) Scharrer, A., Ober, M.: Anthocyanosides in the treatment of retinopathies. *Klin Monatsbl Augenheilkd* Vol178 (5): 386-389, 1981
- 5) Boniface, R., Robert, A. M.: Effect of anthocyanosides on human connective tissue metabolism in the human. *Klin Monatsbl Augenheilkd* Vol209 (6): 368-372, 1996
- 6) 篠端誠: 視機能に及ぼすホワートベリーエキス (VMA) の効果. *新しい眼科* Vol11 (1): 117-121, 1994
- 7) 中村晴美 他: 眼精疲労評価方法に関する研究. *日本災害医学会会誌* Vol42 (8): 617-620, 1994